Aus der Abteilung Allgemeine Psychiatrie mit Poliklinik
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. H. Heimann
der Nervenklinik der Universität Tübingen

DIE BEHANDLUNG DES ALKOHOLDELIRS MIT CLOMETHIAZOL

Eine retrospektive Analyse von 239 Fällen

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
der Medizinischen Fakultät
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
KLAUS DIETER KIMMERLE
aus Reutlingen

1986

Aus der Abteilung Allgemeine Psychiatrie mit Poliklinik
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. H. Heimann
der Nervenklinik der Universität Tübingen

DIE BEHANDLUNG DES ALKOHOLDELIRS MIT CLOMETHIAZOL

Eine retrospektive Analyse von 239 Fällen

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
der Medizinischen Fakultät
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
KLAUS DIETER KIMMERLE
aus Reutlingen

1986

Dekan: Professor Dr. W. Schulte

1. Berichterstatter: Professor Dr. H. Heimann
2. Berichterstatter: Privatdozent Dr. U. W. Buettner
3. Berichterstatter: Professor Dr. K. Heinrich

Besten Dank Herrn Prof. Dr.med. Hans Heimann
für die freundliche Überlassung des Themas, sowie
Herrn Dr.med. Schied, Oberarzt in der Universitäts-
Nervenklinik-Tübingen, für die stets freundliche
Anregung und Unterstützung der Arbeit.

INHALTSANGABE

1. EINLEITUNG 1

1.1 Geschichtliche Voraussetzungen 1

1.2 Krankheitsbild 2

1.3 Theorien zur Ätiologie 4

1.4 Heutige Behandlung 6

2. FRAGESTELLUNG 8

3. MATERIAL UND METHODIK 8

4. ERGEBNISSE 10

4.1 Altersverteilung 10

4.2 Durchschnittliche Delirdauer 11

4.3 Durchschnittlicher Distraneurin-Verbrauch während des Delirs 11

4.4 Pulsspitzenwerte während des Delirs 19

4.5 Zusatzmedikamentation 19

4.6 Anfälle 23

4.7 Laborwerte 23

4.8 Nebenwirkungen bei der Clomethiazol-Behandlung 23

4.9 Komplizierte Zwischenfälle 23

5. DISKUSSION 40

6. ZUSAMMENFASSUNG 46

LITERATURANGABEN 47

1. EINLEITUNG

1.1 GESCHICHTLICHE VORAUSSETZUNGEN

Schon im letzten Jahrhundert waren die Symptome des Delirium tremens als mögliche Folgen eines chronischen Alkoholismus sehr bekannt und fanden auch Eingang in der Literatur. Anschaulich beschreibt MARK TWAIN 1884 in " The Adventures of Huckleberry Finn " einen von motorischer Unruhe und Wahrnehmungsstörungen geprägten Zustand des Vaters von Huck: Nach einem Trinkexzeß stellt sich bei dem Trunkenbold plötzlich eine angstvolle Erregung ein. Er sieht sich von Schlangen im Gesicht und an den Gliedern umzingelt, glaubt sich von Teufeln verfolgt und hört die Toten kommen. Nach stundenlangem Toben schläft er in matter Erschöpfung ein und kann sich nach dem Erwachen nicht mehr an die Nacht erinnern.
In der medizinischen Literatur wurde bereits 1686 von ZWINGERN ein deliranter Zustand beschrieben.
Unter " Phrenitis " oder " Hirnwut " wurde ein Zustand mit " immerwährenden Aberwitz, Raserei, unabsetzliches, unruhiges Wachen und zitternde Glieder " gekennzeichnet. Es verlaufe im allgemeinen günstig. Beim Hinzutreten von " Gichtern " (epileptischen Anfällen) ende es tödlich. Da ZWINGERN die Bezeichnung " Phrenitis " wählt, hat er dieses Krankheitsbild wahrscheinlich noch in dem großen Kreis der entzündlichen Hirnkrankheiten angesiedelt.
Das Alkoholdelir wurde erstmals durch SUTTON (1813) ausdrücklich aus der Phrenitis ausgegliedert und als nicht-entzündlich betrachtet. Es wird seither fast durchgehend als nosologische Einheit aufgefaßt.
Schon im letzten Jahrhundert war bekannt, daß ein Delir durch Alkoholentzug (delirium ex potu intermissio)

aber auch in vereinzelten Fällen während eines uneingeschränkten Alkoholgenusses ausbrechen kann (delirium ex potu nimio). Trotzdem wurde in den letzten zwei Jahrzehnten die Eigenständigkeit des Begriffs - Alkohldelir - vor allem von amerikanischen Autoren insofern in Frage gestellt, als er nur mehr als ausgeprägte Stufe des sogenannten " Alkoholentzugssyndroms " Verwendung findet (GROSS,1968). Derselbe Autor (1971) stellte faktoren-analytisch drei Faktoren dar, die für das Alkoholentzugssyndrom typisch sind: In der leichtesten Form treten Schlafstörungen und emotionale Erscheinungen auf, dann kommt es zu gastrointestinalen Beschwerden, zu kardialen und vegetativen Symptomen mit stärkerem Tremor und schließlich zu produktiv-psychotischen Erleben mit Sinnestäuschungen und paranoider Symptomatik. Treten mehr oder weniger alle Störungen gemeinsam auf, so ist das Vollbild des Alkoholentzugssyndroms erreicht, das dem Alkoholdelir entspricht.
Diese Auffassung konnte sich jedoch nicht durchsetzen. Zum einen geht sie von der Vorstellung aus, daß das Delirium tremens ausschließlich einem Alkohlentzug zuzuschreiben ist, was wahrscheinlich nicht zutrifft. Außerdem spricht die Einheitlichkeit des in seiner vollen Ausprägung unverkennbaren und ebenso charakteristischen Krankheitsbildes für die Beibehaltung des Begriffes Delirium tremens.

1.2 KRANKHEITSBILD

Nach FEUERLEIN (1979) entwickeln etwa 15% der alkoholkranken Bevölkerung ein Delir. Davon entstehen ca 80% nach relativem oder absolutem Alkoholentzug - etwa vom 2. bis 6. Tag (RÜMMELE,1967) - und 20% entwickeln ein Delir trotz kontinuierlichem Weitertrinken (FEUERlein,1977). Uncharakteristische Vorboten sind:

Zittern, Schwitzen, Angst, innere Unruhe, Schlafstörungen sowie häufig Magen-Darm-Störungen. Ein erheblicher Teil der Delirien werden durch epileptische Anfälle eingeleitet. Nach PHILLIP (1979) liegen die Angaben in der Weltliteratur zwischen 6,7 und 37%. Die meisten Autoren bewegen sich zwischen 10 und 25%.
Im Vollbild des Delirs entwickeln sich folgende Symptome:

- Desorientiertheit zu Zeit, Ort und Situation (die Orientierung zur Person bleibt häufig erhalten) .
- Optische - selten akustische - Sinnestäuschungen: Die halluzinierten Objekte sind charakteristisch klein und bewegt (z.B. Käfer), können aber auch groß sein.
- Suggestibilität: Der Patient liest z.B. nach Aufforderung von einem leeren Blatt ab.
- Reale Sinneswahrnehmungen werden entweder illusionär verkannt oder mit einer wahnhaften Bedeutung versehen, welche oft stark angstbesetzt ist.
- Psychomotorische Unruhe: Typischerweise nestelnde Bewegungen, die oft in Zusammenhang zu den optischen Halluzinationen stehen. Tritt oft auch als sogenanntes Beschäftigungsdelir auf: Bewegungen aus der Arbeitsspähre werden in sinnloser Weise an imaginären Gegenständen wiederholt (z.B. Bierzapfen).
- Körperliche Begleiterscheinungen: Grobschlägiger Tremor, Schwitzen, Tachykardie, Blutdrucksteigerung, Temperaturerhöhung und Steigerung der Eigen- und Fremdreflexe.

Unbehandelt dauert das Delir etwa 4-10 Tage (FEUERLEIN,1979) und endet in einem tiefen, langanhaltenden Schlafzustand, dem Terminalschlaf. Die Patienten können sich meist an die psychotischen Erlebnisinhalte erinnern und sind davon tief beeindruckt. So beschreibt E.HERHAUS

in seiner autobiographischen Darstellung - " Kapitulation, Aufgang einer Krankheit " - den Zustand nach einem erlebten Delir: " Nach dem Delir, falls du es überstehst, lebst du mit deinen Resten. Gesund wirst du nie mehr sein, ... ".
Ein durchlebtes Delir ist eine sehr gute Chance für die Motivation zu einer nachfolgenden Alkoholentwöhnungsbehandlung (SCHOLL,1976).
In manchen Fällen kommt es nachfolgend zu Störungen im Sinne eines Wernicke-Korsakow-Syndroms. Nach neuen Auffassungen (VICTOR,1971) stellen die Wernickesche Krankheit und die Korsakowsche Psychose keine getrennten Krankheiten dar, sondern nur verschiedene Stufen der gleichen Krankheit, zu der auch noch die Kleinhirnatrophie gehört.

1.3 THEORIEN ZUR ÄTIOLOGIE

Eine befriedigende pathophysiologische Erklärung für das Zustandekommen eines Delirs gibt es bis heute noch nicht. Theorien zur Ätiologie gibt es dennoch einige interessante.

- So sehen einige Autoren (FEUERLEIN,1979) die Veränderung der Sensibilität (erst fallend, danach steigend) der Noradrenalinrezeptoren ursächlich für das Entstehen eines Delirs. Andere Autoren (z.B. ATHEN,1981) betrachten dies lediglich als Schutzfunktion des Körpers gegen das Delir; also nicht als Ursache, sondern als Folge des Delirs.
- Viele Autoren betrachten das Delir als ein " Leberkoma en miniature ". Blutentnahmen aus der Vena jugularis zeigten, daß es beim Delir zu einer Zunahme toxischer Eiweißmetaboliten - besonders Ammoniak - kommt (FEUERLEIN,1979). Allerdings ohne eigentliches Leberkoma, ja ohne Zusammenhang zwischen dem Ausmaß

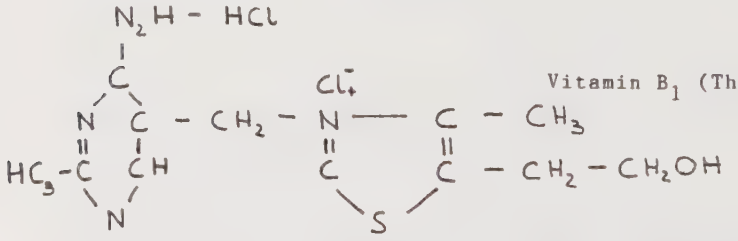
der alkoholischen Leberschädigung und dem Auftreten des Delirs, wie Leberpunktate an deliranten Patienten zeigen (TRESS,1980).

- Eine Theorie, die sich mit obiger gut verknüpfen lässt, ist die Störung der " Adaption und Homöostase ". Ändert sich der Blutalkoholspiegel, kommt es zu überschießenden Gegenreaktionen aufgrund einer Adaptionsstörung. Diese Theorie hat den Vorteil, auch solche Delire, die nach Trinkexzessen auftreten, erklären zu können.
- Eine sehr interessante Theorie wurde in letzter Zeit entwickelt; das elektrophysiologische Modell des " kindling " (Kindling heißt übersetzt " zündeln " oder " anfachen "). GODDARD beschrieb 1969 diesen Effekt, wonach periodische elektrische Stimulationen verschiedenster Hirngebiete, besonders aber des limbischen Systems nach vielen periodischen Wiederholungen (optimal im 24h Rhythmus) letztlich zu großen generalisierten Anfällen führen. Dabei senkt jede elektrische Stimulation die Nachentladungsschwelle etwas tiefer, schliesslich soweit, daß sie durch eine der späteren Reizungen überwunden und ein großer generalisierter Anfall in Gang gesetzt wird. Der Alkohol steht schon lange im Verdacht, bioelektrische Eigenschaften subkortikaler Strukturen langfristig zu verändern. Alkohol wirkt selbst zwar dämpfend, aber im Entzug sind im ZNS Hyperirritabilität in Form von gesteigerter, evozierten Reaktionen und gesenkter Krampfschwelle zu beobachten. Dabei zeigen alkoholabhängige Tiere die gleichen EEG-Veränderungen, wie bei elektrischen Kindling-Prozeduren. Mit dieser Theorie lassen sich einige, bisher nur schwer erklärbare Phänomeme interpretieren, z.B. daß das Alkoholentzugssyndrom ähnlich dem Zwischenhirnsyndrom ist (FEUERLEIN,1979).

1.4 HEUTIGE BEHANDLUNGEN

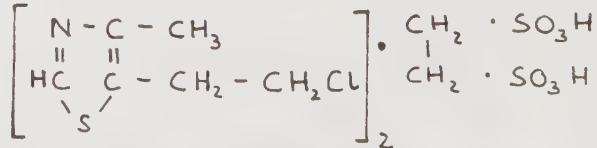
Da es noch keine gesicherte Theorie über die Pathogenese und die Pathophysiologie des Delirium tremens gibt, gibt es auch keine ursächliche Behandlung. Neben einer verbesserten allgemeinmedizinischen und internistischen Behandlung des Deliranten, haben sich in den USA als Psychopharmaka vor allem Tranquilizer, insbesonders Benzodiazepine durchgesetzt (dort ist Clomethiazol nicht auf dem Markt).
In Europa ist der Medikamentengebrauch noch uneinheitlich. So wird in Dänemark hauptsächlich mit Barbituraten behandelt (HEMMINGSEN,1979). In mehreren europäischen Ländern - insbesonders im deutschsprachigen Raum - hat sich das Clomethiazol (CMZ) durchgesetzt.

1953 zerlegten CHAROMAT und Mitarbeiter Vitamin-B_1 in seine Komponenten, einen Pyrimidin- und einen Thiazolanteil.



Vitamin B_1 (Thiamin)

Pyrimidin-Anteil 4-Methyl-5-(ß hydroxiaethyl)-thiazol



Di[4-methyl-5(ß-chloraethyl)-thiazol]aethandisulfat

Kurzbezeichnung: Clomethiazol (Distraneurin®)

Sie fanden, daß Pyrimidin Krämpfe und Schockzustände auslöste, während der Thiazolanteil antikonvulsiv sowie sedativ und hypnotisch wirkte. Für klinische Zwecke wurde das CMZ, ein Aethan-Disulfonat des 4-Methyl-beta-5-chlor-thiazol, entwickelt. Es steht als Tablette zu 0,5g CMZ-Salz oder therapeutisch äquivalente Kapsel mit 0,192g CMZ-Base sowie 0,8% Lösung zur Verfügung. Wesentliche Vorteile des CMZ sind sein sedierender Effekt (ohne extrapyramidale Nebenwirkungen), sowie seine antikonvulsive Wirkung, außerdem senkt es die Hyperammoniumaemie. Es ist sowohl oral als auch per infusion anwendbar. Es belastet die Leber kaum und hat keinen Einfluß auf das Hormonsystem (HAJUMDAR, 1981). Nachteilig wurden beschrieben:

- Es besteht die Gefahr der Gewöhnung an das Mittel und es hat suchterzeugende Potenz (körperliche und seelische Abhängigkeit). Diese Gefahr macht eine strenge Indikationsstellung nötig (PALSSON, 1981).
- Blutdrucksenkung und Tachykardie
- Störung der Atmung und zwar
  (1) peripher durch vermehrte Bronchialsekretion (Absaugen notwendig und Atropin)
  (2) kann es bei hoher Dosierung in seltenen Fällen auch zentral atemdepressiv wirken.

  Es wurden immer wieder einzelne Todesfälle beschrieben (MC INNES,1980). So muß bei der intravenösen Behandlung eine dauernde Kontrolle der Schlaftiefe durch Schmerzreize erfolgen. Das Bereithalten eines Tubus und eines Absauggerätes wird empfohlen.
- Ösophagusulcera, hier werden besonders Tabletten als Applikationsform angeschuldigt - Kapseln nicht (ROHNER,1982).

Diese Nachteile führen dazu, daß im Schrifttum immer wieder nach neuen Medikamenten gesucht wird. Zusammengefaßt werden folgende Gründe für eine Alternativbehandlung angeführt:

- Zunehmender Distraneurin-Abusus (bei Gewöhnung kann CMZ nicht mehr zur Delirbehandlung verwendet werden; KEUPP,1977).
- Bei pulmonalen und cardialen Risikopatienten warnen einige Autoren vor der Anwendung des CMZ (ATHEN, 1981), da immer wieder, auch bei scheinbar komplkationslosen Delirien, plötzliche Todesfälle infolge Atemstillstandes beobachtet wurden (MC INNES, 1980).
- Manche psychiatrischen Krankenhäuser verfügen zum Teil nicht über ausreichende personelle und apparative Möglichkeiten, welche eine Intensivüberwachung erfordert (FINZEN,1980).

2. FRAGESTELLUNG

Welche Nebenwirkungen traten bei der CMZ-Behandlung an der Universitäts-Nervenklinik Tübingen auf?
Wie riskant erscheinen diese Nebenwirkungen qualitativ und quantitativ im Vergleich mit der Literatur über alternative Behandlungsmethoden?

3. MATERIAL UND METHODIK

Es wurden alle Delirfälle zwischen November 1964 (Beginn der CMZ-Behandlung in der UNK-Tübingen) und Februar 1983 anhand der Diagnosebücher herausgesucht. Es fanden sich zunächst 247 männliche Fälle (Doppel- und Mehrfachdelire wurden wie unabhängige Delire behandelt, da sich die Prognose, nach Meinung der Mehrzahl der Autoren, nicht verschlechtert)

und 22 weibliche Fälle.
Die Auswertung der Krankenblätter erfolgte nach folgenden Kriterien:

1. Einteilungskriterien (um vergleichbare Gruppen zu erhalten)
   (a) Geschlecht
   (b) Alter in drei Gruppen (bis 35 Jahre; zwischen 35 und 55 Jahren; über 55 Jahre)
2. Symptomorientierte Einteilung nach IZIKOWITZ (1958) in drei Stadien:
   Stufe 1: Tremor
   Stufe 2: Tremor und Halluzinationen
   Stufe 3: Tremor, Halluzinationen und Desorientiertheit.
   Zur Auswertung wurde lediglich Stufe 3 - als Delir - herangezogen. Wegen der übersichtlichen Darstellung wurde Stufe 2 - als Praedelir - nicht mitausgewertet.
3. Pharmakologisch-psychiatrische Delirbehandlung:
   (a) Gesamtdelirdauer, behandelte Delirdauer
   (b) Zeit und Menge der CMZ-Behandlung, intravenös und oral (hier noch aufgeschlüsselt nach Tabletten bzw. Kapseln)
4. Allgemeinmedizinische Behandlung, d.h., alle anderen Medikamente
5. Laborwerte:
   (a) Blutdruck
   (b) Puls
   (c) Temperatur (über 38° Celsius)
   (d) Serumelektrolyte (Kalium, Natrium, Calcium)
   (e) SGOT; SGPT (die LDH, alkalische Phosphatase und vor allem die Gamma-GT wurden erst in den letzten Jahren durchgeführt)
   (f) Elektrophorese

6. Epileptische Anfälle:
   (a) Sichere Anfälle
   (b) Fragliche Anfälle
7. Besonderheiten (insbesonders Verlegungen)

Die Gesamtdelirdauer konnte - zuverlässig - nicht ermittelt werden, die behandelte Delirdauer nur nach Tagen, so daß eine Beendigung des Delirs am 3. Tag als dreitägige Delirdauer gewertet wurde.
Bei der Auswertung wurden Distraneurin-Tabletten bzw. -Kapseln als äquivalent angesehen.
Wurden Patienten verlegt, wurden bei der Auswertung nur: Laborwerte, epileptische Anfälle und Anzahl der Delire mitberücksichtigt.
Da der Übersichtlichkeit wegen die Patienten mit Praedelirien weggelassen wurden, verblieben noch 221 männliche und 18 weibliche Patienten, insgesamt also 239 Fälle.

4. ERGEBNISSE

4.1 ALTERSVERTEILUNG

62 der Patienten (25,8%) waren jünger als 35 Jahre, darunter waren 6 Frauen und 55 Männer. 153 der Patienten (63,8%) waren zwischen 35 und 55 Jahren (11 Frauen, 142 Männer) und 24 Patienten (10%) waren über 55 Jahre (1 Frau, 23 Männer).
- Siehe Graphik 1 und Graphik 2.
Der Anteil von Frauen war mit 18 Fällen (7,5%) auffallend gering.

4.2 DURCHSCHNITTLICHE DELIRDAUER

Bei den diesbezüglich zur Auswertung gelangten 218 Patienten, waren nach 2 Tagen 81 Patienten (37,2%), nach 3 Tagen 135 (62%), nach 4 Tagen 178 (82%), nach 5 Tagen 200 (91,7%) aus dem Delir. Acht Patienten waren noch 6, vier Patienten 7, zwei waren 9, einer war 10, einer war 13 und ein Patient war 26 Tage lang delirant.
- Siehe Graphik 3.
Der Median liegt somit bei 3 Tagen.
Die durchschnittliche Delirdauer betrug
bei Frauen $\bar{x}$ = 2,3 Tage $\pm$ Standardfehler s = 1,81
(n = 15) (Median = 3 Tage).
- Siehe Graphik 4.
Die durchschnittliche Delirdauer betrug
bei Männern $\bar{x}$ = 3,4 Tage $\pm$ Standardfehler s = 2,35 Tage
(n = 203) (Median = 3 Tage).
-Siehe Graphik 5, 6, 7, 8.
Der Unterschied ist statistisch nicht signifikant.

4.3 DURCHSCHNITTLICHER DISTRANEURINVERBRAUCH WÄHREND DES DELIRS

Von den 218 auswertbaren Fällen benötigten 40 (18,3%) nur eine orale Distraneurinmedikamentation.
Die benötigte Distraneurinmenge ist in Tabelle 1a aufgeführt.
Der Verbrauch von Distraneurin per Infusion ist in Tabelle 1b aufgeführt.
In den Tabellen 2 und 3 findet sich der Verbrauch nach Geschlechtern getrennt.
Der durchschnittliche Verbrauch an Distraneurin während des Delirium tremens ist in den Graphiken 9 - 14 dokumentiert.

Die Untersuchung auf eine eventuell geänderte Therapiepraxis führte zu keinem Ergebnis, d.h., die durchschnittlich gegebene Distraneurinmenge unterschied sich in den einzelnen Jahren des Beobachtungszeitraums nicht wesentlich.

TABELLE 1a

Clomethiazol - Oraler Verbrauch

	0 - 5 Tbl	6 - 10 Tbl	11 - 15 Tbl	16 - 20 Tbl	20 Tbl	n
1. Tag	4 (13%)	22 (73%)	2 (7%)	1 (3%)	1 (3%)	30
2. Tag	2 (8%)	15 (58%)	7 (27%)	2 (8%)	0	26
3. Tag	1 (8%)	10 (83%)	1 (8%)	0	0	12
4. Tag	1 (14%)	5 (71%)	0	1 (14%)	0	7
5. Tag	0	1 (50%)	1 (50%)	0	0	2

TABELLE 1b

Clomethiazol - intravenöser Verbrauch

	0 - 500 ml	501 - 1000 ml	1001 - 1500 ml	1501 - 2000 ml	2000 ml	n
1. Tag	67 (38%)	70 (39%)	31 (17%)	9 (5%)	1 (1%)	178
2. Tag	63 (38%)	67 (40%)	28 (17%)	5 (3%)	3 (2%)	166
3. Tag	82 (64%)	31 (24%)	15 (12%)	1 (1%)	0	129
4. Tag	52 (70%)	18 (24%)	2 (3%)	2 (3%)	0	74
5. Tag	29 (81%)	3 (8%)	4 (11%)	0	0	36

TABELLE 2a

Clomethiazol - oraler Verbrauch / weibliche Patienten

	0 - 5 Tbl	6 - 10 Tbl	11 - 15 Tbl	n
1. Tag	0	6 (86%)	1 (14%)	7
2. Tag	1 (25%)	2 (50%)	1 (25%)	4
3. Tag	0	1 (50%)	1 (50%)	2
4. Tag	0	1 (100%)	0	1
5. Tag	0	0	1 (100%)	1

TABELLE 2b

Clomethiazol - intravenöser Verbrauch / weibliche Patienten

	0 - 500 ml	501 - 1000 ml	1001 - 1500 ml	1501 - 2000 ml	2000 ml	n
1. Tag	4 (50%)	3 (38%)	0	1 (13%)	0	8
2. Tag	4 (57%)	2 (29%)	0	0	1 (14%)	7
3. Tag	0	2 (100%)	0	0	0	2
4. Tag	1 (50%)	1 (50%)	0	0	0	2
5. Tag	0	0	1 (100%)	0	0	1

TABELLE 3a

Clomethiazol - oraler Verbrauch / männliche Patienten

	0 - 5 Tbl	6 - 10 Tbl	11 - 15 Tbl	16 -20 Tbl	20 Tbl	n
1. Tag	4 (12%)	16 (48%)	11 (33%)	1 (3%)	1 (3%)	33
2. Tag	1 (5%)	13 (59%)	6 (27%)	2 (9%)	0	22
3. Tag	1 (10%)	9 (90%)	0	0	0	10
4. Tag	1 (17%)	4 (67%)	0	1 (17%)	0	6
5. Tag	0	1 (100%)	0	0	0	1

TABELLE 3b

Clomethiazol - intravenöser Verbrauch / männliche Patienten

	0 - 500 ml	501 - 1000 ml	1001 - 1500 ml	1501 - 2000 ml	2000 ml	n
1. Tag	63 (37%)	67 (39%)	31 (18%)	8 (5%)	1 (1%)	170
2. Tag	59 (37%)	65 (41%(	28 (18%)	5 (3%)	2 (1%)	159
3. Tag	82 (65%)	29 (23%)	15 (12%)	1 (1%)	0	127
4. Tag	51 (71%)	17 (24%)	2 (3%)	2 (3%)	0	72
5. Tag	29 (83%)	3 (9%)	3 (9%)	0	0	35

4.4 PULSSPITZENWERTE WÄHREND DES DELIRS

Eine wichtige Forderung an ein Sedativum zur Behandlung des Delirs ist die Vermeidung bedrohlicher Tachykardien. Die während des Delirs höchsten Pulsraten/Minute sind in Tabelle 4 zusammengestellt.

TABELLE 4
Pulsspitzenwerte während des Delirs

	Frauen	Männer unter 35 J.	Männer zw. 35 u 55 J.	Männer über 55 J.
bis 120	11 (79%)	35 (83%)	102 (78%)	14 (78%)
120-140	2 (14%)	6 (14%)	20 (15%)	3 (17%)
140-180	1 (7%)	1 (2%)	8 (6%)	1 (6%)

180 Schläge pro Minute wurden nie überschritten.

4.5 ZUSATZMEDIKAMENTATION

Die Zusatzmedikamentation wird zunächst in Tabelle 5 aufgeführt. Die in Klammer stehenden Prozentangaben beziehen sich auf alle in der Auswertung behandelten Fälle (d.h. z.B. ohne die Patienten, die in eine andere Klinik verlegt wurden), mit Ausnahme des Atropins - hier beziehen sich die Prozentzahlen nur auf solche Patienten, welche Infusionsbehandlung erhielten.
Die Gruppe der Männer wird, nach Alter aufgeschlüsselt, nochmals in Tabelle 6 dargestellt.

TABELLE 5a

Zusatzmedikamentaion bei Männer und Frauen

	Frauen n=15	Männer insgesamt n=202	Männer und Frauen insgesamt n=217	Rest
Atropin	4 (2%)	132 (71%)	136 (73%)	51 (27%)
Vitamine	7 (3%)	161 (74%)	168 (77%)	49 (23%)
Kalium-Substitution	8 (4%)	97 (45%)	105 (48%)	112 (52%)
Digitalis	7 (3%)	126 (58%)	133 (61%)	84 (39%)
Antibiotika	9 (4%)	102 (47%)	111 (51%)	106 (49%)
Psycho-pharmaka	11 (5%)	49 (23%)	60 (28%)	157 (72%)

TABELLE 5b

Psychopharmaka - aufgeschlüsselt

(Einige Patienten erhielten 2 oder mehr Psychopharmakapräparate gleichzeitig)

	Frauen n=15	Männer unter 35j n=51	Männer zwischen 35 u 55J n=133	Männer über 55J n=18	Männer und Frauen n=217
insgesamt Behandelte	11	16	26	7	60
Haldol	6	1	4	3	14
Paraldehyd	3	7	13	2	25
Valium	1	4	7	0	12
Zentropil	1	6	6	2	15
Sonstige	3	1	0	0	4

TABELLE 6

Zusatzmedikamentation - Männer aufgeschlüsselt

	Männer unter 35J n=51	Rest	Männer zwischen 35 u 55J n=133	Rest	Männer über 55J n=18	Rest
Atropin	32 (70%)	13 (30%)	92 (83%)	19 (17%)	8 (57%)	6 (43%)
Vitamine	43 (84%)	8 (16%)	104 (78%)	29 (22%)	14 (78%)	4 (22%)
Kalium-Substitution	22 (43%)	29 (57%)	68 (51%)	65 (49%)	7 (39%)	11 (61%)
Digitalis	30 (59%)	21 (41%)	80 (60%)	53 (40%)	16 (89%)	2 (11%)
Antibiotika	22 (43%)	29 (57%)	71 (53%)	62 (47%)	9 (50%)	9 (50%)
Psychopharmaka	15 (29%)	36 (71%)	21 (16%)	112 (84%)	7 (39%)	11 (61%)

4.6 ANFÄLLE

Als Vorboten des Delirs fanden sich 48 sichere (20,1%) und 19 fragliche (7,9%) epileptische Anfälle. Davon entfielen fünf sichere (27,8%) und ein fragliches (5,6%) Anfallgeschehen auf Frauen, sowie 43 sichere (19,5%) und 18 fragliche (8,1%) auf Männer.
Bei den in der UNK-Tübingen mit Mehrfachdelirien behandelten 28 Patienten traten bei 11 Patienten (39%) Anfälle auf.

4.7 LABORWERTE

Die pathologischen Aufnahme-Laborwerte sind in Tabelle 7 zusammengestellt.

4.8 NEBENWIRKUNGEN BEI DER CMZ-BEHANDLUNG

Eine Temperaturerhöhung trat bei den Patientinnen nur dreimal auf (17%). Bei den männlichen Delirpatienten dagegen 104mal (47%). Nahezu alle Fälle konnten jedoch, durch rechtzeitige Antibiotika-Prophylaxe beherrscht werden.
Ein plötzlicher Blutdruckabfall wurde in keinem Fall beobachtet.

4.9 KOMPLIZIERTE ZWISCHENFÄLLE

Bei den 239 Patienten traten 21 ernsthafte Komplikationen auf (8,8%), die zu Verlegungen führten. Darunter befanden sich vier Todesfälle, wovon nur einer vermutlich in Zusammenhang mit dem Delir stand. Im Einzelnen traten als Komplikationen auf (siehe Tabelle 8):

TABELLE 7

Pathologische Labowerte bei der Aufnahme

	Frauen n = 18	Männer n = 221	Insgesamt n = 239
Elektrophorese-änderung	5 (28%)	108 (44%)	113 (47%)
SGOT-Erhöhung	15 (83%)	197 (89%)	212 (89%)
SGPT-Erhöhung	12 (67%)	155 (70%)	167 (70%)
Hypokaliämie	4 (22%)	80 (36%)	84 (35%)
Hyponatriumämie	3 (17%)	52 (24%)	55 (23%)
Hypocalciämie	2 (11%)	35 (16%)	37 (15%)

1.	Kaffesatzartiges Erbrechen	6
2.	Oesophagusvarizenblutung	1
3.	Atemstillstand	1
4.	Herz- und Atemstillstand	2 (1 verstorben)
5.	Pneumonie	1
6.	Pleuritis	1
7.	Zunehmende Niereninsuffizienz	1
8.	Extreme Hypokaliämie	1
9.	Prophylaktisch, wegen zu erwartenden Komplikationen bei Bronchitis und Ileus	1
10.	Obere Einflusstauung	1
11.	Häufiges Erbrechen (Aspirationsgefahr)	1
12.	Haemorrhagische Stomatitis	1 (verstorben)
13.	Verdacht auf Leberkoma (starb 17 Tage nach der Verlegung, nach dem Sektionsbefund, handelte es sich am ehesten um zentrales Herz-Kreislauf-Versagen durch Hirnmetastasen)	1 (verstorben)
14.	Zunehmend komatös (stirbt am Ende des Delirs überraschend an Linksherzversagen)	1 (verstorben)
15.	Verdacht auf subdurales Haematom	1

Die vier Todesfälle werden nachfolgend ausführlich beschrieben. (vgl. Seite 26)
Alle Patienten mit Blutungen aus dem Oesophagus und Magen-Darm-Trakt erhielten Tabletten, also keine Kapseln.
In Tabelle 8 sind die schweren Zwischenfälle nach Häufigkeit und den verschiedenen Alters- und Patientengruppen aufgeführt.
Wie zu erwarten, befanden sich in der Altersgruppe über 55 Jahre die meisten Todesfälle.

TABELLE 8

Komplikationen (Bedeutung siehe Seite 23)

	Frauen	Männer unter 35 J.	Männer zwischen 35 - 55 J.	Männer über 55 J.	Männer	Insgesamt
	n = 18	n = 56	n = 142	n = 23	n = 221	n = 239
1.		2	3	1	6	6
2.			1		1	1
3.			1		1	1
4.			1	1 (+)	2	2
5.			1		1	1
6.		1			1	1
7.			1		1	1
8.	1					1
9.			1		1	1
10.	1					1
11.				1	1	1
12.				1 (+)	1	1
13.				1 (+)	1	1
14.		1 (+)				1
15.	1					1
Tote		1		3	4	4

BESCHREIBUNG DER VIER TODESFÄLLE

Fall 1

Herr A, 32 Jahre alt, wurde am 28.09.77 abends in die UNK Tübingen eingewiesen.

Vorgeschichte:

Seit etwa drei Jahren ist ein erheblicher Alkoholkonsum Herrn A's bekannt, mit ca. 5 - 10 Flaschen Bier, 3 Gläsern Wein und bis zu 10 Schnäpsen täglich.
Außer einem Alkoholdelir 1976 waren keine Vorerkrankungen feststellbar.

Aufnahmebefund:

Zeitlich und örtlich desorientiert, zur eigenen Person ausreichend orientiert, konfabuliert. Es besteht ein mittelschlägiger Fingertremor, Schweissneigung und leichte motorische Unruhe.
Obwohl er acht Tabletten Distraneurin verordnet bekam, wurde er in der Nacht sehr unruhig, bekam szenische Halluzinationen, so daß die Infusionstherapie eingeleitet wurde.
Herr A erhielt am ersten Tag insgesamt 1000 ml Distraneurin i.v., außerdem Laevulose, Strophantin, Isoptin und Atropin.
Am 2. Tag (30.09.) wurde der Patient um 5.00 Uhr auf die Intensivstation der Medizinischen Klinik verlegt, da er nicht mehr ansprechbar war, ungezielte Reaktionen auf Schmerz und keine ausreichende Pupillenreaktion zeigte.
In der Medizinischen Universitätsklinik wurde wegen des Verdachts auf Bronchopneumonie mit Binotal behandelt, außerdem bestand eine erhebliche Tachykardie (140/Min.), daher Lanitop - Gabe. Es wurde noch eine Leberkoma-Prophylaxe mit Humatin und Bifiterol durchgeführt. Die Behandlung des Delirs erforderte hohe

Dosen an Distraneurin.
Im Verlauf der Woche verbesserte sich der Zustand des Patienten, so daß er auf eine Allgemeinstation verlegt wurde. Am 07.10.77 verstarb Herr A plötzlich im Linksherzversagen, ohne daß noch besondere klinische Symptome hätten dafür registriert werden können.
Sektion:
Septale Leberzirrhose vom nutritiv-toxischen Typ mit Mallory-Körperchen und herdförmiger, großtropfiger Verfettung. Ein akutes, diffuses Lungenödem mit Stauungsblutfülle, herdförmigen Parenchymblutungen und vereinzelten peripheren Thromben. Es bestand ferner eine Dilatation beider Ventrikel des 270g schweren Herzens.

Fall 2

Der 64jährige Patient Herr B wird aus der Hals-Nasen-Ohrenklinik am 19.05.68 überwiesen.
Vorgeschichte:

Im September 1967 wurde ein Mesopharynx-Carzinom an der Rachenhinterwand bestrahlt. Rechts wurde eine Ausräumung der Halsweichteile durchgeführt. Am 16.05.69 wurde eine Tumorrezidivbildung über dem rechten Musculus trapezius ausgeräumt. Der Patient wurde dann zunehmend unruhig und desorientiert und am 19.05. verlegt.
Das Delir konnte innerhalb von drei Tagen durch Distraneurin i.v.-Lösung beherrscht werden. Er wurde darauf am 24.05. in die HNO-Klinik zurückverlegt.
Schon am 25.05. mußte er jedoch wieder in der Nervenklinik aufgenommen werden, wegen eines hirnorganischen Psychosyndroms (amentielles Syndrom). Distraneurin

wurde nicht mehr gegeben.
Bis zum 18.06. verfällt Herr B zunehmend und aufgrund der Tumorkachexie wurde täglich mit seinem Ableben gerechnet. Während eines Konsils aus der HNO-Klinik kommt es zum exitus letalis.
Der Konsiliarius stellte eine schwere haemorrhagische Somatitis fest, er vermutete einen Erstickungstod durch eine größere, abgelöste und aspirierte Blutborke.
Die Sektion wurde von Angehörigen des Verstorbenen verweigert.

Fall 3

Der 65jährige Patient C wurde am 06.11.67 von der Chirurgischen Universitätsklinik wegen zunehmender Unruhe in die Nervenklinik überwiesen.
Vorgeschichte:
Bei Herrn C waren seit Frühjahr 1967 Vergesslichkeit, Kopf- und Oberbauchschmerzen sowie eine Gewichtsabnahme von ca. 10kg aufgefallen. Er wurde mit Verdacht auf ein Magenneoplasma in die Chirurgische Klinik eingeliefert und am gleichen Tag in die Nervenklinik verlegt.
Am 07.11. entwickelte Herr C das Vollbild eines Delirs, das durch die Gabe von 500 - 700ml Distraneurin/täglich bis zum 10.11. beherrscht werden konnte. Ab dem 11.11. trat eine zunehmende Verschlechterung des Allgemeinbefindens auf. Er entwickelte Temperaturen über 39° Celsius und eine pneumonische Infiltration rechts basal, außerdem wurde er wieder komatös (Verdacht auf Leberkoma), so daß der Patient am 13.11. in die Medizinische Universitätsklinik verlegt wurde.
Der Verdacht auf ein Leberkoma konnte nicht bestätigt

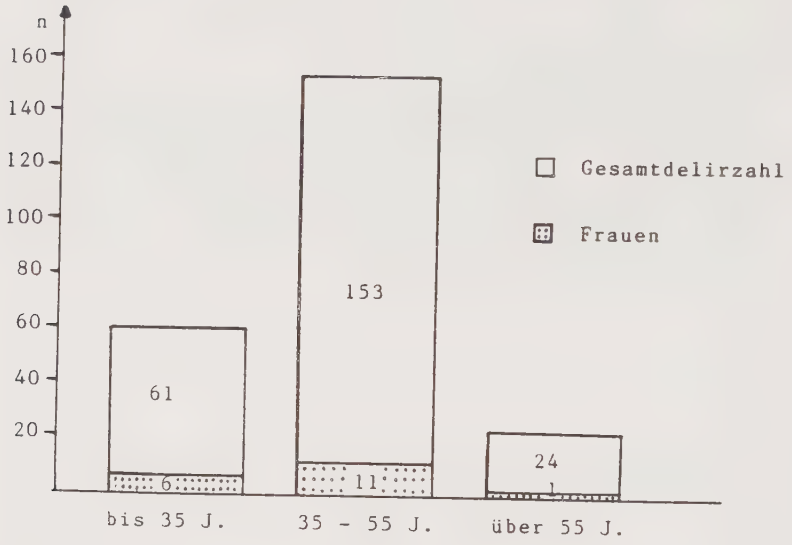
werden. Es bestand eine Leberzirrhose, Bronchial-Carzinom, sowie eine rechtsseitige Hemiplegie mit Somnolenz.
Der Patient verstarb am 30.11.67 im zentralem Versagen, ohne das Bewußtsein wiedererlangt zu haben.
Sektion:
Hochgradige kleinknotige Leberzirrhose. Bronchial-Carzinom mit multiplen ca 10-Pfennig-Stück großen Kratern. Verdacht auf Hirnmetastasen.

Fall 4

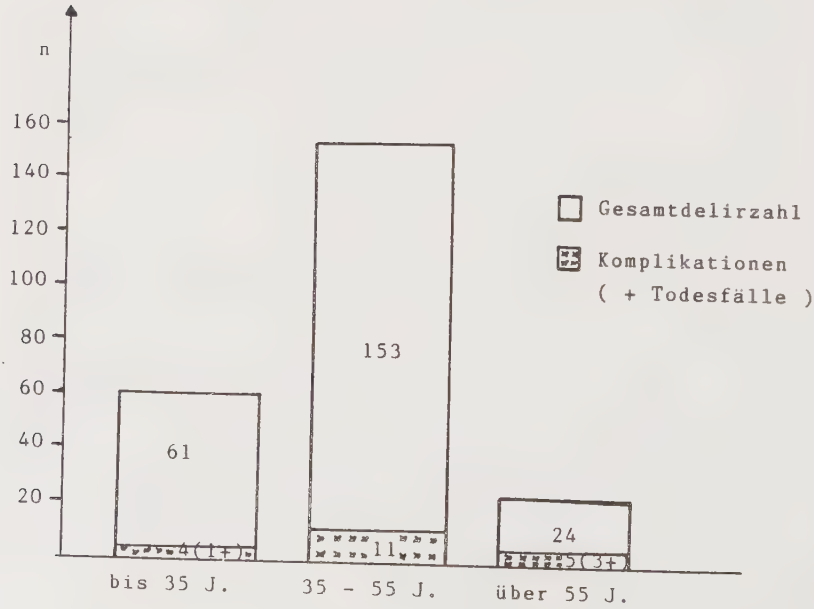
Der 61jährige Patient D wurde nach einem postoperativ aufgetretenen Delir am 16.12.73 aus der Zahn-Mund-Kiefer Klinik in die UNK Tübingen eingewiesen.
Vorgeschichte:
Am 13.12.73 wurde in der ZMK Tübingen eine Exzision von Lappenfibromen sowie eine Mundbodensenkung und eine Vestibulum-Plastik mit freier Haut im Ober- und Unterkiefer durchgeführt. Postoperativ ist eine stärkere intraorale Blutung aufgetreten, die durch Tamponade-Massnahmen beherrscht werden konnte.
Am 15./16.12. kam es zum Ausbruch eines Entzugsdelirs, welches vor der Verlegung mit 500ml Distraneurin i.v. behandelt wurde.
Bei der Aufnahme in der Nervenklinik zeigte Herr D das Vollbild eines Delirs.
Nachdem etwa 600ml Distraneurin verabfolgt waren, kam es gegen 20.30 Uhr plötzlich zu einem akuten Herz- und Atemstillstand. Dem hinzugerufenen Anaesthesisten gelang die Intubation nicht, infolge einer im Wege stehenden (operationsbedingten) Oberkieferprothese sowie der teilweisen Schwellungszustände im Bereich der Mundhöhle.

Die Reanimation blieb erfolglos.
Herr D erhielt während seines stationären Aufenthaltes in der Nervenklinik folgende Medikamente: Tutofusion B, Pyramidon, Perphyllon und Hydergin.
Weder die allgemeine noch die Hirn-Sektion ergaben Besonderheiten.

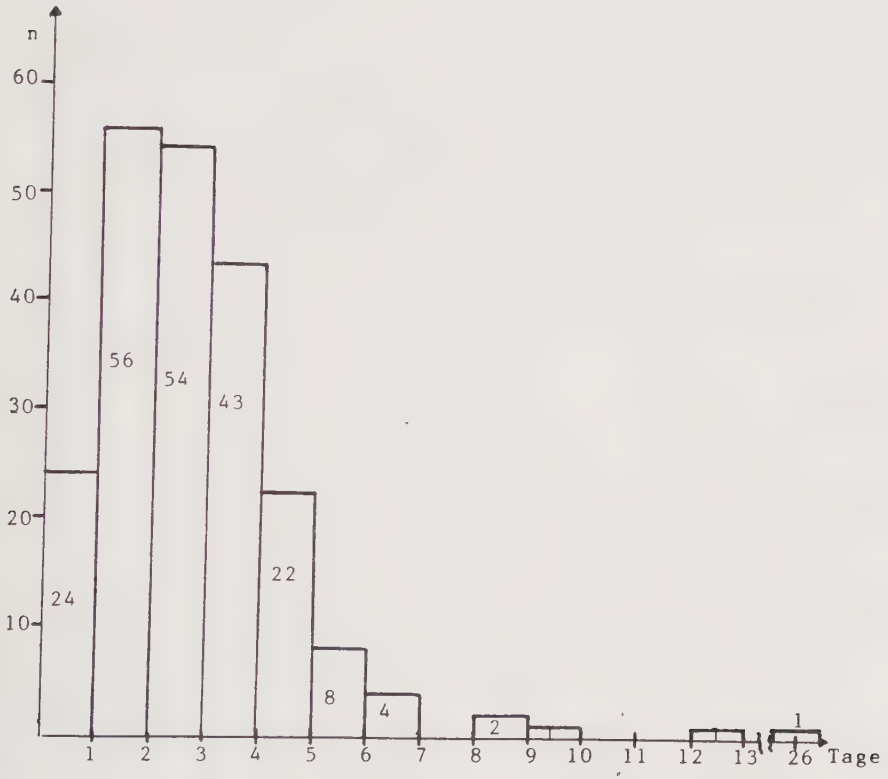
GRAPHIK 1 Altersverteilung / Männer und Frauen



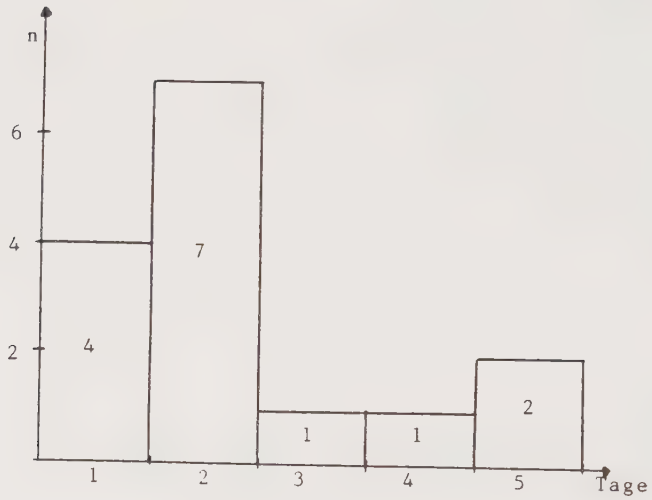
GRAPHIK 2 Altersverteilung / Komplikationsraten



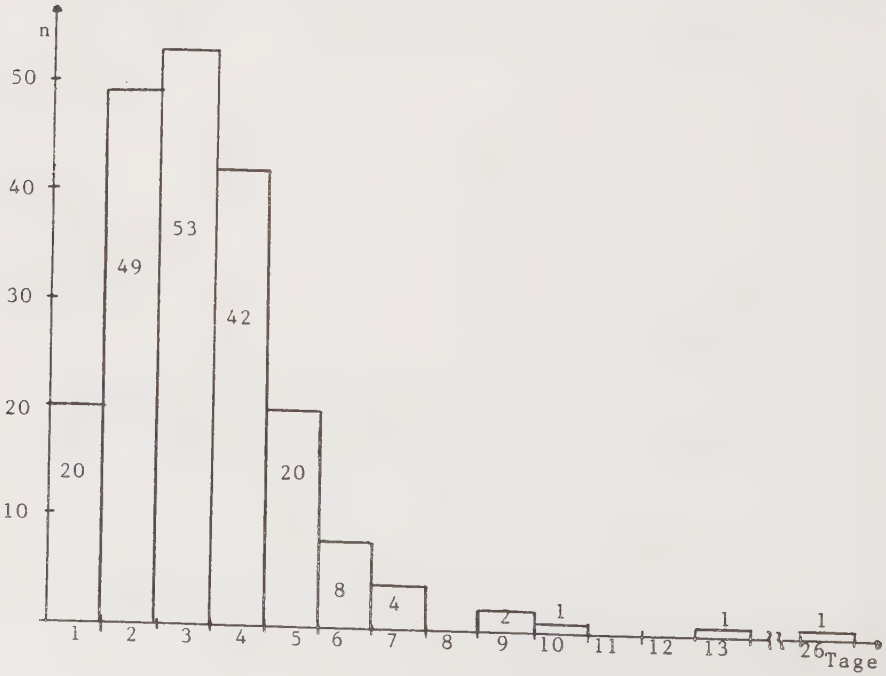
GRAPHIK 3 Delirdauer in Tagen



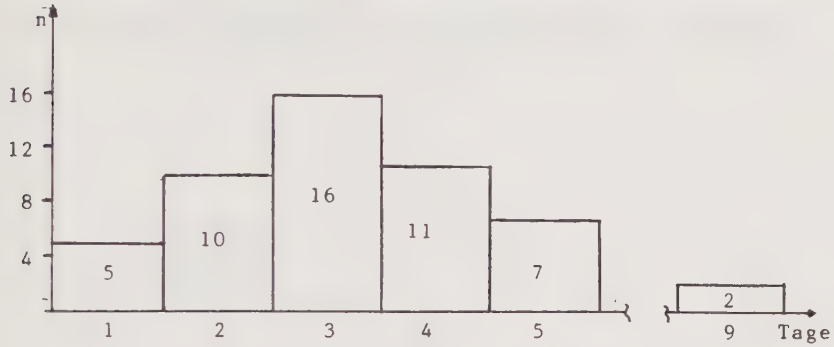
GRAPHIK 4 Delirdauer - Frauen



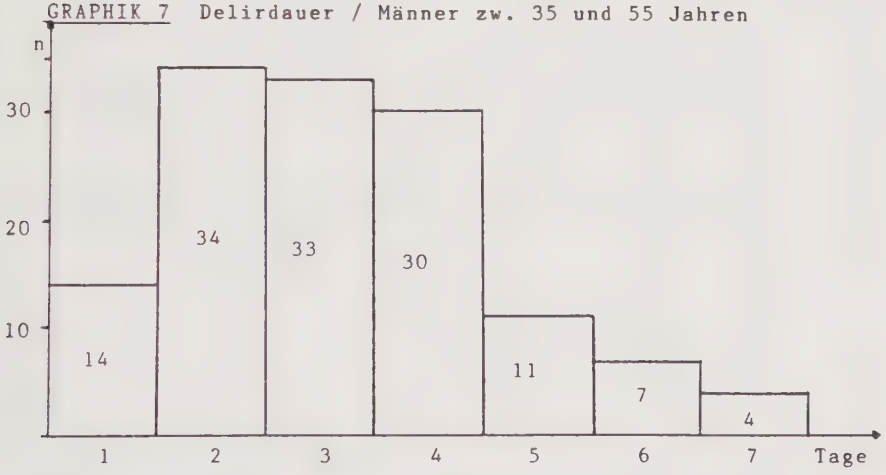
GRAPHIK 5 Delirdauer - Männer



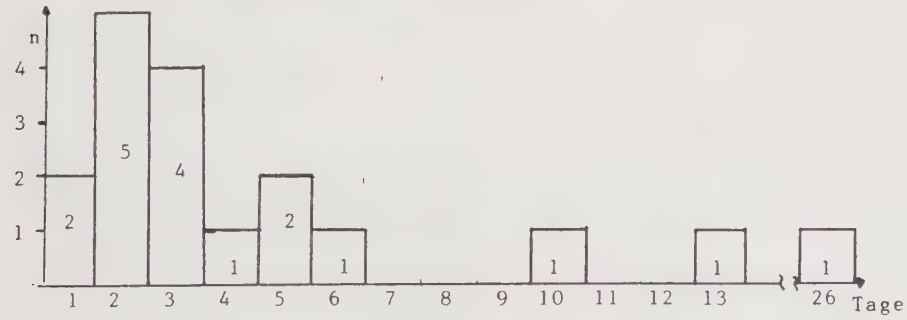
GRAPHIK 6 Delirdauer / Männer unter 35 Jahren



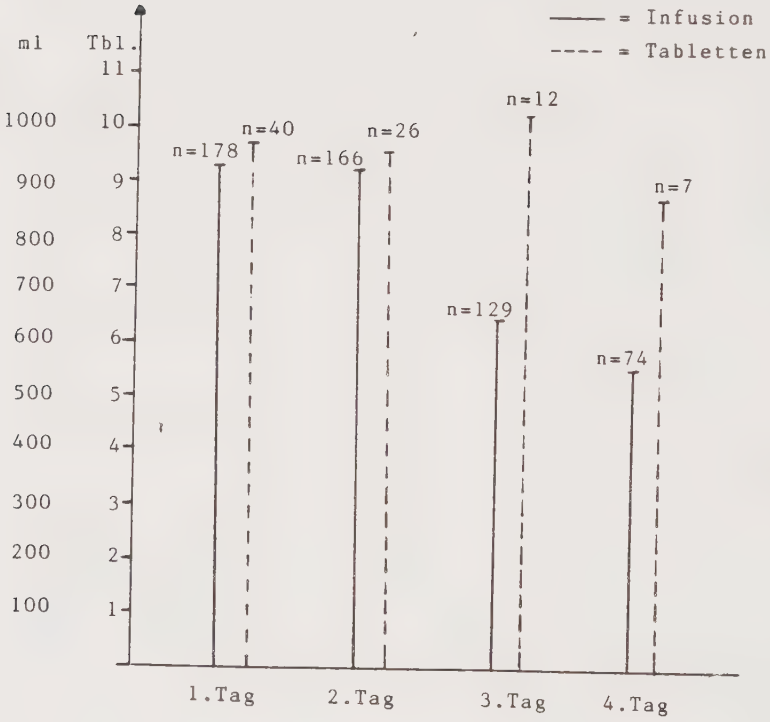
GRAPHIK 7 Delirdauer / Männer zw. 35 und 55 Jahren



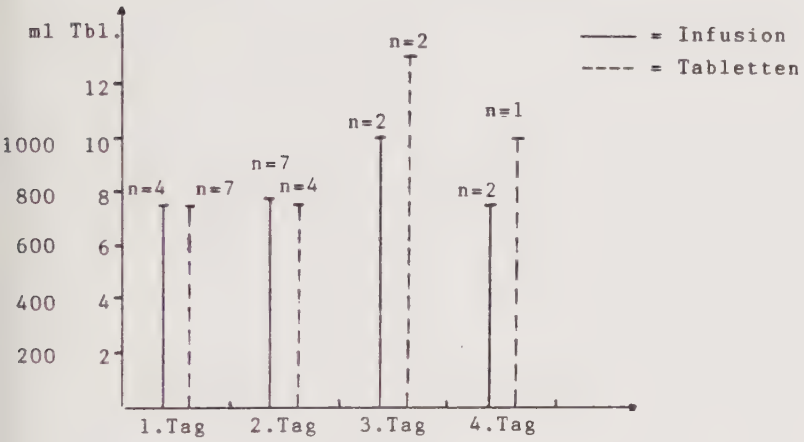
GRAPHIK 8 Delirdauer / Männer über 55 Jahren



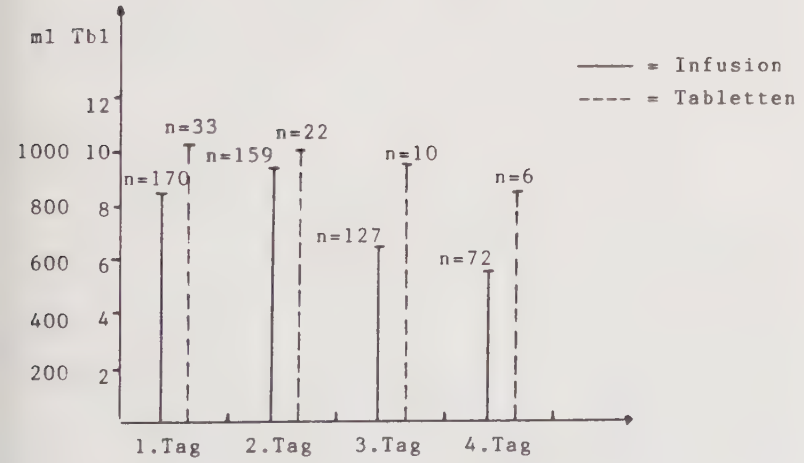
GRAPHIK 9 Durchschnittlicher Distraneurin-Verbrauch
Tabletten / Infusionen



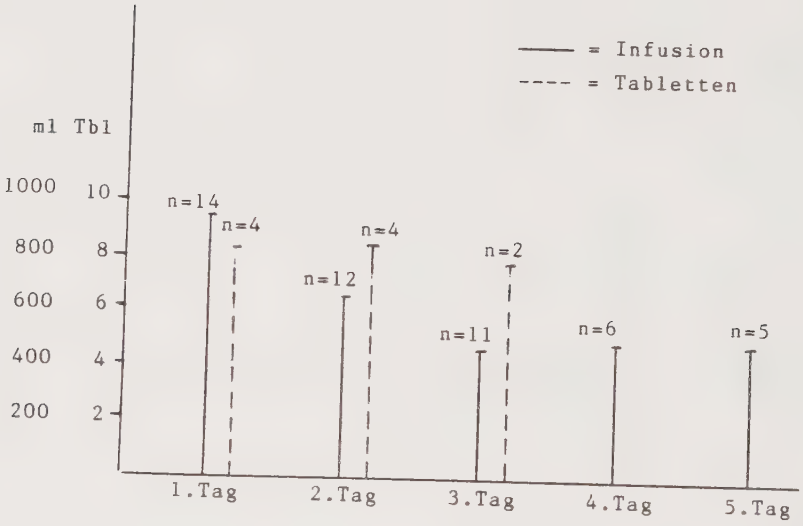
GRAPHIK 10 Durchschnittlicher Distraneurin-Verbrauch
bei Frauen.
Tabletten / Infusionen



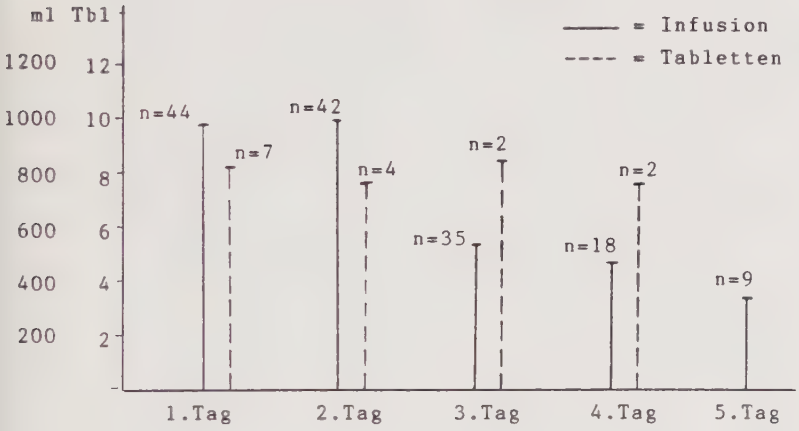
GRAPHIK 11 Durchschnittlicher Distraneurin-Verbrauch
bei Männern
Tabletten / Infusionen



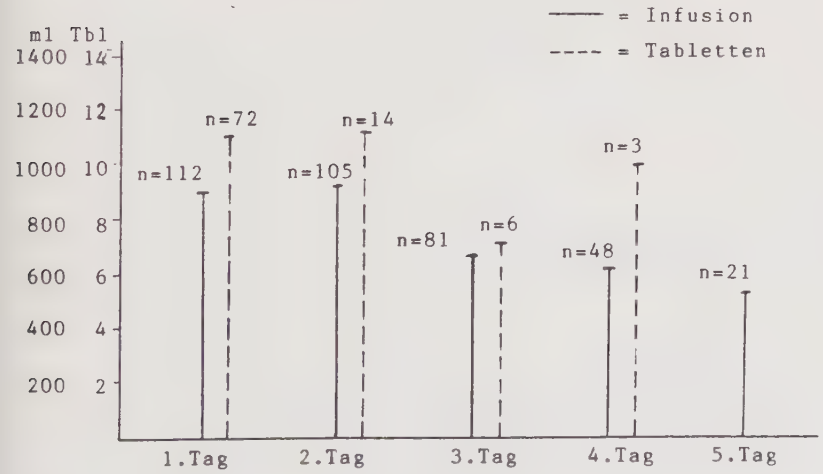
GRAPHIK 14 Durchschnittlicher Distraneurin-Verbrauch
bei Männern über 55 Jahre
Tabletten / Infusion



GRAPHIK 12 Durchschnittlicher Distraneurin-Verbrauch
bei Männern unter 35 Jahren
Tabletten / Infusionen



GRAPHIK 13 Durchschnittlicher Distraneurin-Verbrauch
bei Männern zwischen 35 und 55 Jahren
Tabletten / Infusionen



5. DISKUSSION

Beinahe jedes Psychopharmakon außer den Antidepressiva wurde in den letzten 25 Jahren in der Behandlung des Delirium tremens versucht (HEMMINGSON,1979). Vergleichsstudien gibt es indes nur sehr wenige, außerdem haben sie zum Teil widersprüchliche Ergebnisse. Das liegt zum einen an den kaum vergleichbaren Krankengruppen, zum anderen an der ungenügenden Beschreibung des Schweregrades der behandelten Delire. Ansätze bieten hier ATHEN (1976) und KRAMPP (1979) mit sogenannten Delir-Rating-Scales. Auch Doppel-Blind-Studien sind nur sehr schwer zu bewerten, da das im betreffenden Krankenhaus vertraute Medikament eventuell effektiver eingesetzt wird (eine Unter- bzw. Überdosierung beim ungewohnten Medikament kann entweder die Wirksamkeit herab- bzw. die Nebenwirkungen heraufsetzen). Außerdem wird das vertraute Medikament von erfahrenen Krankenschwestern häufig als solches erkannt (KRAMPP,1978).
Eine klare Aussage läßt sich jedoch über das Haloperidol als das am meisten empfohlene Medikament der Neuroleptika-Gruppe treffen (Andere Neuroleptika sind in der Delirbehandlung eher kontraindiziert. Sie wirken krampfschwellensenkend, vegetativ-irritierend, verursachen mitunter extrapyramidale Nebenwirkungen und haben zum Teil durch ihre anticholinerge Wirksamkeit selbst eine deliriogene Potenz). HOLZBACH (1978) befindet es als ungeeignet, ATHEN (1977) findet das CMZ dem Haloperidol eindeutig überlegen.
Derselbe Autor (1981) empfiehlt Haloperidol nur noch als Mittel der zweiten Wahl.
Bei in Skandinavien durchgeführten Studien scheinen

die lang wirksamen Barbiturate (Barbital) insbesondere bei schweren Krankheitsbildern gegenüber den Tranzquilizern (Diazepam, Chlordiazepoxid) überlegen zu sein (KRAMPP,1978).
Ein Vorteil des Barbitals ist seine unveränderte Ausscheidung im Harn (keine Leberbelastung). Nachteilig sind seine langanhaltende Halbwertszeit (4 Tage), seine atmungsdepressive Wirkung und seine Suchtpotenz (HEMMINGSEN,1979).
Vorteile des Diazepams sind seine zusätzliche anxiolytische Wirkung und die große therapeutische Breite (HEMMINGSEN,1978), allerdings scheint die Wirksamkeit bei schweren Delirium tremens Fällen geringer zu sein (KRAMPP,1978).
Ein Vergleich zwischen Chlordiazepoxid und CMZ von BENUZZI (1967) zeigte ebenfalls das CMZ überlegen.
Die in letzter Zeit öfters beschriebenen Kombinationsbehandlungen:
- HOLZBACH (1981): Beta-Blocker und CMZ
- FINZEN (1980): Haloperidol und CMZ
- ATHEN (1976): Aprotinin und CMZ

sind noch im Stadium der klinischen Eindrücke und können noch in keinem Fall als Standardmedikation angesehen werden.

Im Krankenkollektiv der UNK-Tübingen ist der mit 7,5% niedrige Anteil von Frauen auffallend. ATHEN (1977) berichtete von 25% Anteil von Frauen, KRAMPP (1978) von 11%.
Die durchschnittliche Delirdauer war bei Frauen zwar statistisch nicht signifikant niedriger, aber man könnte vermuten, daß sie ein schwächer ausgeprägtes Delir hatten. So benötigten nur 53% der Frauen, aber 84% der Männer eine Infusionsbehandlung;

ebenso war der durchschnittliche CMZ-Verbrauch bei Frauen deutlich geringer. Ob das vermutete schwächer ausgeprägte Delir z.B. aufgrund eines kürzeren Alkoholabusus bestand, konnte retrospektiv nicht ermittelt werden.
Die bedeutsame diagnostische Information der Labordiagnostik konnte bestätigt werden. ATHEN (1976) fand bei der SGOT in 86% und bei der SGPT in 73% eine Erhöhung, sowie eine Verminderung des Kaliums in 57% aller Fälle. Bei unseren Kranken fanden sich eine SGOT-Erhöhung in 89%, eine SGPT-Erhöhung in 70%, eine Hypokaliaemie jedoch nur in 35%, sowie eine Veränderung der Elektrophorese in 47% der Fälle.
Die häufig ein Delir einleitenden epileptischen Anfälle können in der Regel weder eigen- noch fremdanamnestisch eindeutig gesichert werden, deshalb können Häufigkeitsangaben meist nur einen Bereich angeben, wobei der niedrigere Wert relativ sichere Anfälle, der höhere Wert wahrscheinliche Anfälle ausdrückt. Viele Autoren geben nur einen Wert an, der dann eine Genauigkeit vortäuscht, die letztlich nur durch Mittelung zwischen eher sicheren und eher wahrscheinlichen Anfallshäufigkeiten entsteht. In unserer Untersuchung lag der Bereich der Häufigkeit epileptischer Anfälle beim Delir zwischen 20 bzw. 28% (Frauen 28 bzw. 33%, Männer 19,5 bzw. 27,5%) und damit an der oberen Grenze, verglichen mit der Literatur (PHILIPP,1976), welche aber mit Angaben zwischen 6,7 und 37% (Durchschnittshäufigkeit) sehr stark schwankt. Es bestätigte sich, daß epileptische Anfälle besonders häufig bei Patienten mit Mehrfachdelirien auftraten (PHILIPP, 1976).

Wegen der Gefahr einer Pneumonie bei Patienten mit Alkoholdelirien unter CMZ wird eine frühzeitige / Antibiotika-Prophylaxe empfohlen (ATHEN,1981). Zum einen ist die Abwehrlage bei Alkoholikern herabgesetzt (SCHETTLER,1979), zum anderen führt CMZ zu einer vermehrten Schleimbildung im Tracheobronchialsystem. Von den beschriebenen Kranken musste nur ein Patient wegen Pneumonie verlegt werden, obwohl 107 Patienten (45%) Temperaturerhöhungen über 38° Celsius hatten. (Wieviele Patienten tatsächlich pulmonale Infekte hatten, ist nicht festzustellen, da es sich bei der Temperaturerhöhung häufig um zentrale Hyperthermien handelt).

Man kann daher den Schluß ziehen, daß konsequenter Antibiotika-Einsatz, beim geringsten Hinweis auf Pneumonie - wie er in der UNK-Tübingen durchgeführt wird - das Risiko einer Pneumonie, beim ohnehin schwierigen Krankheitsbild des Delirium tremens, stark vermindert.

Bei den 21 schweren Komplikationen (8,8%) fällt eine Häufung des kaffeesatzartigen Erbrechens auf. Alle diese Patienten erhielten CMZ in Tablettenform. Diese Applikationsform steht in letzter Zeit in Verdacht, Oesophagusulcera hervorzurufen (ROHNER, 1982). Das in Tablettenform vorliegende CMZ-Salz entwickelt einen pH von 2,4 - die in Kapseln verwandte CMZ-Base dagegen einen pH von 6,8 (ROHNER, 1982). Es sollte daher die therapeutisch vorteilhafte Kapsel bevorzugt werden, die nach Angaben des Herstellers der Tablette therapeutisch äquivalent ist.

An zweiter Stelle steht die Komplikation des Atemstillstandes, welcher dreimal auftrat (1,3%), einmal endete er mit einem exitus letalis. Plötzlicher Atemstillstand unter CMZ wurde in Einzel-

fällen schon mehrmals beschrieben (MC INNES,1980). Eine gute Intensivüberwachung sowie ein in der Notfallmedizin geschultes Personal ist daher unbedingt erforderlich.
Besteht eine Atmungsinsuffizienz ist CMZ kontraindiziert, ebenso sollte CMZ nicht bei bestehender CMZ-Sucht angewendet werden. ATHEN (1978) empfiehlt dann eine Kombination von Haloperidol und Diazepam (die Wirksamkeit dieser Kombination ist jedoch bei weitem nicht so gut dokumentiert wie die des CMZ).
Von den im Krankengut beobachteten vier Todesfällen steht lediglich einer mit der Erkrankung des Delirium tremens, bzw. dessen spezifischer Behandlung mit CMZ in Zusammenhang (0,4%).
Fall B (Tumorkachexie) und Fall C (Bronchialcarzinom, Hirnmetastasen) starben aufgrund ihrer Grunderkrankung. Bei Fall A ist die Linksherzinsuffizienz wahrscheinlich aufgrund einer alkoholischen Kardiomyopathie eingetreten.
Die Häufigkeit der Alkohol-Kardiomyopathie ist unbekannt, sie liegt aber wohl - bei allen Alkoholikern - unter 1% (FEUERLEIN,1979). Liegt eine Kardiomyopathie vor, ist die Prognose sehr ernst: 5-Jahres-Überlebensrate unter 50% (FEUERLEIN,1979).
Bei Fall D traten eine Reihe unglücklicher Faktoren zusammen. Da CMZ als einzig gegebenes Medikament atemdepressiv wirkt, muß man dieses für den Herz- und Atemstillstand verantwortlich machen. Eine Beherrschung des Atemstillstandes war durch die unglücklichen Begleitzustände (Schwellung im Mundbereich, störende Oberkieferprothese), auch durch eine Fachkraft leider nicht möglich.
Zusammenfassend läßt sich aber feststellen, daß eine Letalitätsquote von unter 0,5% (0,42%), bei einem so schweren Krankheitsbild wie dem Delirium tremens

ein befriedigendes Ergebnis darstellt.
Die Angaben über die Letalitätsquote - unter fachgerechter Behandlung mit CMZ - schwanken in der Literatur zwischen 1 - 8% (FEUERLEIN,1979), wobei provozierte Delirien, d.h. z.B. durch Alkoholentzug oder fieberhaften Infekt entstandene, eine bessere Prognose haben als unprovozierte, die bei unveränderten Trinkgewohnheiten entstanden (FEUERLEIN,1979; KRAMPP,1979).

6. ZUSAMMENFASSUNG

An Hand von 239 Krankengeschichten - zwischen 1963 und 1983 - wurde der Verlauf des Alkoholdelirs unter CMZ untersucht.
In den ersten drei Tagen des Delirs wurden durchschnittlich gegeben:
- Am 1.Tag 930ml CMZ (Männer) und
  750ml CMZ (Frauen)
- Am 2.Tag 920ml CMZ (Männer) und
  720ml CMZ (Frauen).

Bei einer durchschnittlichen Delirdauer von 2,3 Tagen (Frauen) bzw. 3,4 Tage (Männer) traten insgesamt 21 (8,8%) schwere Komplikationen auf.
Bemerkenswert war die Häufung des Symptoms " kaffesatzartiges Erbrechen " mit 6 Fällen (2,5%) die alle nach Tabletteneinnahme (CMZ-Salz) auftraten.
Insgesamt starben von 239 Patienten vier, wobei drei Patienten an ihrer Grunderkrankung bzw. deren Komplikationen (Herzversagen bei Kardiomyopathie bzw. zwei an Karzinomen) verstarben. Ein Patient starb an einem nicht beherrschbaren Atemstillstand nach der Gabe von 600ml CMZ, so daß nur dieser Patient am Krankheitsbild des Delirium tremens bzw. durch die pharmakologische Behandlung mit CMZ verstarb.

Es kann der Schluß gezogen werden, daß CMZ ein hervorragendes Medikament in der Behandlung des Alkoholdelirs ist. Es scheint, daß eine zurückhaltende CMZ-Dosierung einer hohen, trotz weiterer Verkürzung der Delirdauer zumindest gleichwertig ist.

LITERATURANGABEN

(1) ATHEN,D., BECKMANN,H.:
Klinik und Therapie des Delirium tremens.
Internist (Berlin), 43-45 (1981).

(2) ATHEN,D., BENDER,W., MEYENDORF,R.:
Beurteilung der Wirksamkeit therapeutischer Maßnahmen beim Alkoholdelir. Untersuchung über die Wirksamkeit von Aprotinin beim Alkoholdelir.
Psychiatr.Clin. (Basel), 183-98 (1976).

(3) ATHEN,D., HIPPIUS,H., MEYENDORF,R., RIEMER,C., STEINER,C.:
Ein Vergleich der Wirksamkeit von Neuroleptika und Clomethiazol bei der Behandlung des Alkoholdelirs.
Nervenarzt 48, 528-32 (1977).

(4) BECKMANN,H., ATHEN,D.:
Die Therapie des Delirium tremens.
Dtsch.Med.Wochenschr. 103, 1427-28 (1978).

(5) BENUZZI,P., MÜLLER,C.:
Trois méthodes de traitement du delirium tremens - étude comparative.
Schw.Med.Wochenschr. 97, 1283 (1967).

(6) BERGER,H.:
Immer mehr Jugendliche Alkoholiker.
Med.Klin. 75, 896-904 (1980).

(7) CAMERON,JL., MEHIGAN,D., ZUIDEMA,GD.:
Evaluation of Atropine in acute Pancreatitis.
Surg.Gynecol.Obstet. 148, 206-08 (1979).

(9) CAVENAR,JO., COPPEDGE,H., HAMMETT,EB.:
Social Detoxification: Myth or Fact?
Nc.Med.J. 40, 131-32 (1979).

(10) CUTTING,J.:
A Reappraisal of Alcoholic Psychoses.
Psychological Medicine 8, 285-95 (1978).

(11) DAUNDERER,M.:
Physostigmine salcylate as an Antidote.
Int.J.Clin.Pharmacol.Ther.Toxicol. 18,
523-35 (1980).

(12) DIEHL,LW.:
Zur Frage der Komplikationen durch
Valproat-Therapie.
Nervenarzt 52, 559-64.

(13) FEUERLEIN,W.:
Alkoholismus - Mißbrauch und Abhängigkeit.
Eine Einführung.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1979).

(14) FEUERLEIN,W.:
Neuropsychiatric Disorders of Alcoholism.
Nutr.Metab. 21, 163-74 (1977).

(15) FINZEN,C., KRUSE,G.:
Kombinationstherapie des Alkoholdelirs
mit Haloperidol und Clomethiazol.
Psychiatr.Praxis 7, 50-56 (1980).

(16) GLATT,MM.:
Distraneurin-Therapie bei Zerebalsklerose
im Alter und beim Alkoholentzugssyndrom.
Möglichkeiten und Grenzen.
Fortschr.Med. 98, 784-86 (1980).

(17) GROSS,MM., HALPERT,E., SABOT,L.:
Toward a revised Classifikation of the
acute Alcoholic Psychoses.
J.Nerv.Ment.Dis. 145, 500 (1968).

(18) GROSS,MM., ROSENBLATT,SM., MALNKOWSKI,B.,
BROMAN,M., LEWIS,E.:
A Factor Analytic Study of the Clinical
Phenomena in the acute Alcoholic Withdrawal
Syndromes.
Press of Addiction Research Foundation,
Toronto (1971).

(19) HAAS,S., BECKMANN,H.:
Delirium tremens: Erfolgloser Einsatz von Droperidol.
Nervenarzt 52, 181-83 (1980).

(20) HEBENSTREIT,G.:
Psychopharmaka in der Allgemeinpraxis.
Wien.Med.Wochenschr. 127, 561-64 (1977).

(21) HEIPERTZ,R., REIMER,C.:
A Rapid Gas-Chromatographic Method for the Quantitative Determination of Clomethiazole in human serum.
Clin.Chim.Acta. 110, 131-38 (1981).

(22) HEMMINGSEN,R., KRAMPP,P., RAFAELSEN,OJ.:
Delirium tremens and related Clinical States. Aetiology, Pathophysilogy and Treatment.
Acta.Psychiatr.Scand. 59, 337-69 (1979).

(23) HOLZBACH,E., BÜHLER,KE.:
Die Behandlung des Delirium tremens mit Haldol.
Nervenarzt 49, 405-09 (1978).

(24) HOLZBACH,E.:
Ein Beta-Blocker als Zusatztherapie beim Delirium tremens.
MMW 122, 837-40 (1980).

(25) HOLZBACH,E.:
Ein Vergleich heutiger Therapiemethoden beim Delirium tremens.

(26) HOSEIN,IN., DE FREITAS,R., BEAUBRUN,MH.:
Intramuscular/Oral Lorazepam in acute Alcohol Withdrawal and Incipient Delirium tremens.
West.India.Med.J. 28,45-48 (1979).

(27) HUFFMANN,G.:
Alkoholdelirien. Definition, Diagnose und Therapie.
ZFA Stuttgart 55, 1152-59 (1979).

(28) KARIS,R.:
Management of Alcohol Withdrawal Syndromes.
Arch.Intern.Med. 139, 945-6 (1979).

(29) KEUP,W.:
Das Abhängigkeitspotential des CMZ.
Deutsches Ärzteblatt, Heft 30, 1903-06 (1977).

(30) KOSTOWSKI,W., TRZASKOWSKA,E.:
Effects of Lesion of the Locus Coeruleus and Clodinie Treatment on Ethanol Withdrawal Syndrome in Rats.
Pol.J.Pharm. 32, 617-23 (1980).

(31) KRAMPP,P., RAFFAELSEN,OJ., HEMMINGSEN,R.:
Delirium tremens. Some clinical Features. Part 2.
Acta.Psychiatr.Scand. 60, 405-22 (1979).

(32) KRAMPP,P., RAFFAELSEN,OJ.:
Delirium tremens: A double-blind Comparison of Diazepam and Barbital Treatment.
Acta.Psychiatr.Scand. 58, 174-90 (1978).

(33) LEROY,JB.:
Recognition and Treatment of the alcohol Withdrawal Syndrome.
Primary Care 6, 529-39 (1979).

(34) LIER,A., LIER,B.:
Zur Therapie alkoholischer Entzugssyndrome mit Carbamezepin.
Med.Welt 30, 1612-14 (1979).

(35) MAETHNER,H., GILLNER,M., PELLICIONI,R.:
Ergebnisse der Behandlung praedelirer Syndrome infolge Alkoholmißbrauch mit CMZ, Methophenazin und Chlordiazepoxid.
Psychiatr.Neurol.Med.Psychol. (Leipzig) 32, 80-86 (1980).

(36) HAJUMDAR,L.,
Effects on the EndocrineSystem of Drugs used in Treating the Ethanol Withdrawal Syndrome: A Survey.
Drug.Alcolhol.Depend., 7,S.379-85, (1981)

(37) MC INNES,GT., YOUNG,GT., AVERY,BS.,
Cardiac Arrest following Chlormethiazole Infusion in chronic Alcoholics.
Postgrad.Med.J.,56,S.742-3, (1980)

(38) MICHAELIS,
Med. Statistik und Informationsverarbeitung.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart, (1980)

(39) MILLMANN,RB.,
Treatment of Delirium tremens.
Hosp.Community Psychiatry,33,S.345, (1982)

(40) MOUNTAIN,R., FERUSON,S., FOWLER,S., HYERS,T.,
Noncardiac pulmonary edema following Administration of parental Paraldehyde.
Chest.,82,S.371-72, (1982)

(41) NICE,GW.,
Alcohol-Drugs-W.A.R.T.S.: With Alcohol Related Troubles Starting.
J.Kans.Med.Soc.,82,S.497-508, (1981)

(42) PALSSON,A., EBERHARD,G.,
The frequency of Delirium tremens and Chlormethiazole (Heminevrin).
Drug.Alcohol.Depend.,7,S.378-78, (1981)

(43) PFALZ,H.,
Pharmakotherapie des Delirium tremens.
Agressologie,21,(A),S.23-5, (1980)

(44) PHILIPP,M., SEYFEDDINIPER;N.,
Epileptische Anfälle beim Delirium tremens.
Nervenarzt,47,S.192, (1976)

(45) POPPE,W., THUEMMLER,U., LEHMANN,J.:
Alkohol und Schäden an zentralen und peripheren Nervensystem.
Z.Gesamte Inn.Med. 36, 583-7 (1981).

(46) POWERS,JS., DECOSKEY,D., KAHRILAS,PJ.:
Physostigmine for Treatment of Delirium tremens.
J.Clin.Pharmacol. 21, 57-60 (1981).

(47) RAPPOLT,RT.:
D.T's and Alcohol.
Clin.Toxicol. 12, 97-99 (1978).

(48) ROCCATAGLIATA,T., ALBANO,C., MAFFINI,M., FARELLI,S.:
Alcohol Withdrawal Syndrome: Treatment with Tradozone.
Int.Pharmacopsychiatry 15, 103-10 (1980).

(49) ROHNER,HG., BERGES,W., WIENBECK,M.:
Clomethiazole tablets induce ulcers in the Esophagus.
Z.Gastroenterologie 20, 469-73 (1982).

(50) ROST,W.:
Theorie und Therapie des Alkoholismus.
Psyche 5 (1983).

(51) RÜMMELE,W.:
Zeitliche Zusammenhänge zwischen Erkrankung und, Operation oder Unfällen und dem Ausbruch eines Delirium tremens.
Schw.Gesellschaft f. Psychiatrie, Protokolle der 144. Versammlung (1967).

(52) RYDZY'NSKI,Z., ARASZKIEWIECZ,A., GOZDALSKA,J., GRUSZCZY'NSKI,W.:
Flunitrazepam in the Treatment of Delirium tremens - Preliminary Report.
Acta.Nerv.Super (praha) 21, 161-62 (1979).

(53) SANDIFER,MG., YARBROUGH,G.:
Sedative Drugs for Delirium tremens.
J.Ky.Med.Assoc. 80, 211-12 (1982).

(54) SATTES,H.:
Clomethiazol (Distraneurin) und
Alkoholmißbrauch.
Med.Klin. 74, 68-73 (1979).

(55) SCHEDIFKA,R., WENZEL,R.:
Über die Zunahme der Alkoholdelirien in
unserem Krankengut seit 1972.
Psychiatr.Neurol.Med.Psychol. (Leipzig) 29,
409-14 (1977).

(56) SCHETTLER,G.:
Innere Medizin. Band 1 und 2,
Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1979).

(57) SCHMATOLLA,E.:
Interim Report: High Dosage Bromperidol
Therapie of Delirium tremens.
Acta.Psychiatr.Belg.78, 180-87 (1978).

(58) SCHMITT,WG., BARTELS,M.:
Alkohol. Physiologische und klin.Aspekte.
Med. Welt 32, 1941-46 (1981).

(59) SCHOLL,D.:
45 Katamnesen nach Alkoholdelir.
Dissertation, Tübingen (1976).

(60) SCHOMERUS,H.:
Zentralnervöse Schäden durch Alkohol und
ihre diätische Behandlung.
Z.Gastroenterologie 19, 471-76 (1981).

(61) SPENCER,J.:
Use of injectable Lorazepam in Alcohol
Withdrawal.
Med.J.Aust. 2, 211-12 (1979).

(62) STEINEBACH,G.:
Behandlung des Alkoholentzugsdelirs aus internistischer Sicht. Erfahrungen mit dem Neuroleptikum Glianimon.
Med.Welt 30, 1193-97 (1979).

(63) STENDIG-LINDBERG,G., RUDY,N.:
Stepwise Regression Analysis of an Intensive 1-Year-Study of Delirium tremens.
Acta.Psychiatr.Scand. 62,273-97 (1980).

(64) TRESS,W.:
Alkoholisches Entzugssyndrom. Pathophysiologische Fortschritte und therapeutische Konsequenzen.
ZFA Stuttgart 56, 363-69 (1980).

(65) TURNBULL,DM., SHAW,DA.:
Metropolol in Essential Tremor.
Lancet 1, 95 (1980).

(66) UPHAM,W.:
Delirium tremens in a Patient under Anaesthesia.
AANA J. 46, 408-10 (1978).

(67) VICTOR,M., ADAMS,RD., COLLINS,GH.:
The Wernicke-Korsakow-Syndrome.
A Clinical and Pathological Study of 245 Patients with Postmortem Examinations.
Davis, Philadelphia (1971).

(68) WEITBRECHT,HJ.,GLATZEL,J.:
Psychiatrie im Grundriss.
Springer Verlag Berlin (1979).

(69) ZWINGERN,TH.:
Der sichere und der geschwinde Arzt, oder Neues Arzney-Buch.
J.Ph.Richers, Basel (1686).

(70) Management of Alcohol Withdrawal Symptoms.
Br.Med.J.(Clin.Re.) 282, 1398.99 (1981).

LEBENSLAUF

Am 25.06.1956 wurde ich, Klaus Dieter Kimmerle, als Sohn des Textilkaufmannes Herrmann Kimmerle und seiner Ehefrau Elsa geb. Löffler in Reutlingen geboren. Von 1971 - 74 absolvierte ich eine Lehre als Textilmechaniker. Die Reifeprüfung legte ich 1978 über den zweiten Bildungsweg ab und studierte anschließend Medizin an der Eberhard-Karls-Universität Tübingen. Das Studium schloß ich am 22.04.1985 mit der mündlichen Prüfung des 3. Staatsexamens in Tübingen ab.
Mit der vorliegenden Dissertation begann ich im Frühjahr 1983.